

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-333239

(43)Date of publication of application : 17.12.1996

(51)Int.Cl. A61K 9/00
A61K 9/52
A61K 45/00
A61K 47/14
A61K 47/32
A61K 47/38

(21)Application number : 07-159766

(71)Applicant : SHIN ETSU CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 02.06.1995

(72)Inventor : MARUYAMA NAOAKI
KOKUBO HIROYASU

(54) ENTERIC COATED PREPARATION COATED BY SOLVENTLESS ENTERIC COATING AGENT USING LIQUID STATE PLASTICIZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an enteric coated preparation coated with a fine powdery enteric coating agent while sprinkling a liquid state plasticizer to a solid medicine.

CONSTITUTION: This enteric coated preparation is obtained by coating a granular preparation, a powdery preparation or a bulk medicine with a fine powdery enteric coating agent having $\leq 10\mu\text{m}$ particle diameter (e.g. hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate) while sprinkling a liquid state plasticizer at a room temperature (e.g. triethyl citrate). By the solventless coating not requiring the drying and completed in a short period, the enteric coated preparation having an acid resistance is obtained. Since the drying of solvent is not necessary and the coating time is short, it is possible to shorten the manufacturing process and by the solventless coating, it is possible to apply it to medicines unstable to water and organic solvents. Further, a surfactant, etc., commonly used in an aqueous enteric coating as a dispersing agent, are not necessary.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.07.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3471977

[Date of registration] 12.09.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-333239

(43) 公開日 平成8年(1996)12月17日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|------------------------------------|-------|--------|--------------|--------|
| A 6 1 K | 9/00 | | A 6 1 K 9/00 | Q |
| | 9/52 | | 9/52 | J |
| | 45/00 | | 45/00 | |
| | 47/14 | | 47/14 | Z |
| | 47/32 | | 47/32 | D |
| 審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 5 頁) 最終頁に続く | | | | |

(21) 出願番号 特願平7-159766

(22) 出願日 平成7年(1995)6月2日

(71) 出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72) 発明者 丸山 直亮

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(72) 発明者 小久保 宏恭

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(74) 代理人 弁理士 ▲高▼野 俊彦 (外1名)

(54) 【発明の名称】 液体状可塑剤を用いる無溶媒腸溶性コーティング剤で被覆した腸溶性製剤

(57) 【要約】

【構成】 固形薬剤に、液体状の可塑剤を散布しつつ微粉末状の腸溶性コーティング剤を被覆した腸溶性製剤である。

【効果】 短時間で乾燥を必要としない無溶媒コーティングにより耐酸性を有する腸溶性製剤が得られる。したがって、溶媒の乾燥が不要でコーティング時間が短いため製造工程の短縮化を図ることができる。また、無溶媒コーティングにより水および有機溶剤に対して不安定な薬物に適用できる。さらに、水系腸溶性コーティングで分散剤として汎用されている界面活性剤なども使用する必要がないという利点を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 固形薬剤に、液体状の可塑性剤を散布しつつ微粉末状の腸溶性コーティング剤を被覆した腸溶性製剤。

【請求項2】 前記固形薬剤が、顆粒剤、細粒剤または薬物原体である請求項1記載の腸溶性製剤。

【請求項3】 前記液体状の可塑性剤が、クエン酸トリエチルである請求項1記載の腸溶性製剤。

【請求項4】 前記微粉末状の腸溶性コーティング剤の粒子径が、 $10\mu\text{m}$ 以下である請求項1記載の腸溶性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、腸溶性製剤に関する。さらに詳しくは、固形薬剤を液体状可塑性剤を用いる無溶媒腸溶性コーティング剤で被覆した腸溶性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 腸溶性コーティングは、酸に弱い薬物を胃酸から保護するあるいは、胃壁に対する刺激、傷害を有する薬物から胃粘膜を保護する等の様々な目的で広く利用されている。

【0003】 腸溶性コーティング剤としては、セルロース系では、セルロースアセテートフタレート (CAP)、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) が、ビニル系では、ポリビニルアルコールアセテートフタレート (PVAP) が、アクリル系では、メタアクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体が使われている。

【0004】 これらのコーティング剤は、ポリマーを有機溶剤に溶解して用いるかまたは水性ラテックスあるいは水分散液として、コーティングに用いることができる。何れの方法によっても、有機溶剤または水を溶媒として用いるため、これらのコーティング液のスプレーに長時間を要し、また、溶媒の乾燥時間も必要であった。薬物によっては、水あるいは有機溶剤との接触を嫌うため、溶剤を使用しない腸溶性コーティング方法の開発が望まれていた。

【0005】 ワックス類は、疎水性で水に溶解しない特性を有することから、徐放性製剤の溶出のコントロールに汎用されている。これらのワックス類と腸溶性コーティング剤との組み合わせは、例えば、特開昭第56-164114号では、高級脂肪酸またはその金属塩を含む組成で湿式造粒した顆粒に従来公知の方法で腸溶コーティングする方法が、特開昭第62-33128号では、インターフェロンの腸溶性製剤として、不飽和脂肪酸と界面活性剤から水系でミセルを調製し、このものを凍結乾燥し、顆粒等に成形した後、腸溶コーティングを施す

ことが、特開昭第59-20219号では、腸溶性製剤のアンダーコーティングに高級脂肪酸を含む組成でコーティングすることが、特開昭第58-46019号では、ニフェジピンの徐放性製剤の徐放部のコーティングに腸溶性コーティング剤と油脂類を共通の溶剤 (エタノール、ジクロロエタン等) に溶解してコーティングに用いることが提案されている。

【発明が解決しようとする課題】

【0006】 しかしながら、これらのコーティング方法はどれもワックス類と腸溶コーティングを併用しているが、腸溶コーティング自体は溶剤を用いた従来公知の方法であり、コーティングと乾燥に長時間を要する。

【0007】 ワックス類をコーティングする方法としては、例えば、特開平第1-287019号では、融点 40°C 以上の脂質性物質として、高級脂肪酸、高級アルコール、高級脂肪酸エステル類などを融点以上加熱するか有機溶剤に溶解して、コーティングパンあるいは遠心流動型コーティング造粒装置を用いて、スプレーにより被覆した後エチルセルロースあるいは腸溶性コーティングを施す方法が、特開平第1-287021号では、粉末またはペレット状の融点 $40\sim 90^{\circ}\text{C}$ のワックス類を流動層コーティング装置を用いてワックスの融点以上に加熱し被覆する方法が、特開平第2-142735号では、機械的撹拌により融点 40°C 以上の脂質粉状体をコーティングする方法が提案されているが、これらは徐放性製剤または苦味のマスキングを目的とした製剤で、腸溶性コーティング剤との組み合わせについては触れられていない。

【0008】 また、特開平第2-292229号では、難溶性薬物と常温で固体の高級脂肪酸と腸溶性コーティング剤と界面活性剤の混合物を加熱し、高級脂肪酸の溶融下に練合して顆粒剤を製することで持続性製剤が得られることが開示されているが、耐酸性のある腸溶性製剤に関するものではない。特開昭第62-181214号においても、融点 $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ の低融点物質として油脂類、脂肪酸類、高級アルコール類があげられ、これらの粉粒状の低融点物質を核としてそのまわりに薬物を溶融により付着造粒させ、さらに撹拌転動下に得られた粒了を加熱シクルク等を散布し被覆することで、徐放性粒状物を製する方法が開示されており、この方法では、タルクでの被覆に際して、 $10\mu\text{m}$ 以下に微粉砕した腸溶性コーティング剤を併用することで、被膜の緻密化としているが、耐酸性のある腸溶性製剤に関するものではない。

【0009】 本発明者らは、上記の点に鑑みて鋭意研究した結果、液体状の可塑性剤を散布しつつ微粉末状の腸溶性コーティング剤により被覆することで、短時間で乾燥を必要としない無溶媒コーティングにより耐酸性を有する腸溶性製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、固形薬剤に、液体状の可塑性剤を散布しつつ微粉末状の腸溶性コーティング剤を被覆した腸溶性製剤を提供するものである。

【0011】また、本発明は、前記固形薬剤が、顆粒剤、細粒剤または薬物原体である腸溶性製剤を提供するものである。

【0012】さらに、本発明は、前記液体状の可塑性剤が、クエン酸トリエチルである腸溶性製剤を提供するものである。

【0013】また、本発明は、前記微粉末状の腸溶性コーティング剤の粒子径が、 $10\mu\text{m}$ 以下である腸溶性製剤を提供するものである。

【0014】以下、本発明を詳述する。本発明による腸溶性製剤は、固形薬剤に、常温で液体状の可塑性剤を散布しながら、微粉末状の腸溶性コーティング剤により被覆することを特徴とするものである。

【0015】本発明に用いる可塑性剤としては、疎水性で微粉末状の腸溶性コーティング剤を融着させる性質を有するものであれば特に限定されるものではない。例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ジブチルフタレートなどが挙げられる。これらの中では、腸溶性コーティング剤を融着させる効果の大きいクエン酸トリエチルが好ましい。これらの可塑性剤は、1種または2種以上の混合物として使用することができる。

【0016】また、腸溶性コーティング剤の被覆に際して、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル類などの疎水性のワックス類を添加することで、得られる腸溶性製剤の耐水性を向上させることができる。

【0017】さらに、ポリエチレングリコールなどの水溶性の多価アルコール類を併用することで徐放性製剤とすることもできる。

【0018】本発明は、微粉末上の腸溶性コーティング剤を散布して被覆するため、適用できる好ましい固形薬剤は、顆粒剤、細粒剤または薬物原体などであり、これらは球形に近いものほど耐酸性を得るのに必要とする腸溶性コーティング剤の量が少なくてよいので好ましい。

【0019】本発明に用いる腸溶性コーティング剤は、好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末であればよく、例えば、セルロース系ではセルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)が、ビニル系ではポリビニルアルコールアセテートフタレート(PVAP)が、アクリル系ではメタアクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体を使用できる。平均粒径が $10\mu\text{m}$ を越

えるとコーティング剤が顆粒にうまく付着せずコーティングできない場合がある。

【0020】これらのコーティング剤の内では、軟化温度が低く造膜性に優れるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)が適している。

【0021】また、腸溶性コーティング剤以外の高分子の微粉末、例えば、エチルセルロース、アクリル系ポリマーを併用することで徐放性製剤とすることもできる。

【0022】本発明を実施するには、溶媒を用いないため多大な乾燥能力を必要とせず、散布した微粉末状の腸溶性コーティング剤の展延と融着のために、ある程度の加熱と攪拌能力を有することが好ましく、例えば、遠心流動コーティング装置、パンコーティング装置、流動層コーティング装置などが挙げられる。これらのコーティング装置の中では、適度な攪拌能力を有する遠心流動コーティング装置が適している。

【0023】腸溶性コーティング剤による被覆は、例えば、顆粒あるいは細粒状の固形薬剤を、前述したような遠心流動コーティング装置で攪拌転動させながら、常温で液体または加熱溶解した液体状の可塑性剤を散布またはスプレーし、同時に $10\mu\text{m}$ 以下の腸溶性コーティング剤を散布し固形薬剤を被覆する。これらの一連の操作は、数回に分けてそれぞれ組成を変化させて実施することもできる。また、被覆時の顆粒同士の粘着を防止する目的で、タルク、アエロジル(SiO_2)、ステアリン酸マグネシウム、コーンスターチなどの散布を併用してもよい。

【0024】本発明における可塑性剤と腸溶性コーティング剤の重量比率、および、固形薬剤に対するコーティング量は、耐酸性を得る上で重要な因子であるが、適用する薬物の水溶性、固形薬剤(顆粒剤等)中の薬物の組成比などにより大きく変化するが、概ね、可塑性剤：腸溶性コーティング剤=2：8～8：2の範囲にあり、これ以上可塑性剤の組成比が高まると、日本薬局方第2液(pH 6.8)での崩壊性が失われ、これ以下では腸溶性コーティング剤の融着が不十分となる。

【0025】コーティング量は固形薬剤に対する被覆した腸溶性コーティング剤の重量比で、概ね、10～50重量%の範囲にある。

【0026】なお、本発明では、腸溶性コーティング剤を散布してコーティングするため、コーティング量が増加してもその処理時間は著しく短い。

【0027】以上のようにして得られた本発明の腸溶性製剤は、この後さらに他の高分子化合物により被覆してもよい。また、これらのコーティングに通常製剤学的に認められる薬物、添加剤(可塑性剤、着色剤、顔料、粘着防止剤(タルク)、油脂類等)を加えてもよい。

【0028】

【実施例】次に実施例により本発明を更に具体的に説明

するが本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例中の部数及び%は重量%である。

【0029】〔実験1：VB₂含有顆粒の作製〕核顆粒(ノバル101 20~24# フロイント産業(株)社製)200gを遠心流動コーティング装置(CFcoater CF-360 フロイント産業(株)社製)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース5%水溶液を噴霧しながら、VB₂75g、コーンスターチ1175gを均一に混合した粉体を散布して顆粒を作製した。この顆粒中のVB₂の含有量は2%であった。

【0030】〔実施例1〕実験1で作製したVB₂2%含有顆粒400gを遠心流動コーティング装置(CFcoater CF-360 フロイント産業(株)社製)に仕込み、吸気温度60℃、品温40℃、回転数200rpmで、クエン酸トリエチル60gを10g/minの速度でスプレーしながら、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(平均粒径5μm：AS-MF 信越化学工業(株)製)120g、タルク240gを均一に混合した粉体を60g/minの速度で添加してコーティングを行った。収率は95%であった。処理時間は6minであった。このコーティング顆粒を日本薬局方12溶出試験法に従い第1液での2時間後の溶出率を測定した結果、その溶出率は1.5%であり優れた耐酸性を示した。また、日本薬局方12崩壊試験法に従い、その顆粒の第2液での崩壊時間を測定したところ10minであり、腸溶性を示すことが判った。

【0031】〔実施例2〕実験1で作製したVB₂2%含有顆粒400gを遠心流動コーティング装置(CFcoater CF-360 フロイント産業(株)社製)に仕込み、吸気温度60℃、品温40℃、回転数200rpmで、トリアセチン120gを20g/minの速度でスプレーしながら、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(平均粒径5μm：AS-MF 信越化学工業(株)製)120g、タルク240gを均一に混合した粉体を60g/minの速度で添加してコーティングを行った。収率は95%であった。処理時間は6minであった。このコーティング顆粒を日本薬局方12溶*

〔コーティング液組成〕

| | |
|--|--------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(AS-MF 信越化学工業(株)製) | 7.00% |
| クエン酸トリエチル | 1.96 |
| タルク | 2.10 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 0.21 |
| 水 | 88.73 |
| 合計 | 100.00 |

【0034】

〔発明の効果〕従来の腸溶コーティングは、腸溶性コーティング剤の有機溶剤溶液または水性ラテックスあるいは水分散液により行われている。このため、スプレーに長時間を要し、また、溶媒の乾燥時間も必要で、薬物に

*出試験法に従い第1液での2時間後の溶出率を測定した結果、その溶出率は1.5%であり優れた耐酸性を示した。また、日本薬局方12崩壊試験法に従い、その顆粒の第2液での崩壊時間を測定したところ10minであり、腸溶性を示すことが判った。

【0032】〔実施例3〕実験1で作製したVB₂2%含有顆粒400gを遠心流動コーティング装置(CFcoater CF-360 フロイント産業(株)社製)に仕込み、吸気温度60℃、品温40℃、回転数200rpmで、クエン酸トリエチルのエタノール50%溶液120gを20g/minの速度でスプレーしながら、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(平均粒径5μm：AS-MF 信越化学工業(株)製)120g、タルク120gを均一に混合した粉体を40g/minの速度で添加してコーティングを行った。収率は98%であった。処理時間は6minであった。このコーティング顆粒を日本薬局方12溶出試験法に従い第1液での2時間後の溶出率を測定した結果、その溶出率は1.0%であり優れた耐酸性を示した。また、日本薬局方12崩壊試験法に従い、その顆粒の第2液での崩壊時間を測定したところ11minであり、腸溶性を示すことが判った。

【0033】〔比較例1〕実験1で作製したVB₂顆粒へヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(AS-MF 信越化学工業(株)製)に下記組成のコーティング液を用いて水分散系コーティングを実施した。VB₂顆粒400gを流動層コーティング装置(Multiplex MP-01 (株)パウレック社製)に仕込み、吸気温度80℃、排気温度35℃、コーティング液スプレー速度25g/minでヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(AS-MF 信越化学工業(株)製)の薬顆粒に対するコーティング量(30%)が実施例1と同一になるまでコーティングを実施した。コーティング収率は92%であり、コーティング時間68min要した。その後、後乾燥として60℃、30min乾燥を実施した。コーティング顆粒作製に要した合計時間は98minであった。

よっては、水あるいは有機溶剤との接触を嫌うか、乾燥時の加熱を嫌うなどの問題点を有していた。

【0035】本発明によれば、短時間で乾燥を必要としない無溶媒コーティングにより耐酸性を有する腸溶性製剤が得られる。したがって、溶媒の乾燥が不要(乾燥時

7

加熱無し)でコーティング時間が短いため製造工程の短縮化を図ることができる。また、無溶媒コーティングにより水および有機溶剤に対して不安定な薬物に適用でき

8

る。さらに、水系腸溶性コーティングで分散剤として汎用されている界面活性剤なども使用する必要がないという利点を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A 6 1 K 47/38

識別記号 片内整理番号

F I
A 6 1 K 47/38

技術表示箇所

D